

Iiris Nieminen

TYYPIN 2 DIABETEKSEN YHTEYS MUISTITOIMINTOIHIN TYÖIKÄISILLÄ

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta
Pro gradu -tutkielma
Joulukuu 2019

TIIVISTELMÄ

Iiris Nieminen: Tyypin 2 diabeteksen yhteys muistitoimintoihin työikäisillä
Pro gradu -tutkielma
Tampereen yliopisto
Psykologian tutkinto-ohjelma
Joulukuu 2019

Tyypin 2 diabetes on johdonmukaisesti yhdistetty muistitoimintojen heikentymiseen. Valtaosa tutkimuksista on kuitenkin keskittynyt tutkimaan ikääntynyttä väestöä, ja on edelleen epäselvää, näkyykö muistitoimintojen heikentyminen jo työikäisillä tyypin 2 diabeetikoilla. Lisäksi tutkijat eivät ole päässeet yksimielisyyteen siitä, koskeeko tyypin 2 diabetekseen liittyvä muistitoimintojen heikentyminen kaikkia muistin osa-alueita. Koska diabeteksen hoito on riippuvainen potilaan omahoidosta, muistitoiminnot ovat merkittävässä roolissa sekä hoitotasapainon ylläpitämisen että potilaan elämänlaadun kannalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, eroavatko työikäisten tyypin 2 diabeetikoiden visuaalinen ja kielellinen muisti sekä työmuisti terveistä verrokeista ja vaikuttavatko tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapaino ja sairauden kesto muistitoimintoihin.

Tutkimusaineisto koostui 10 tyypin 2 diabeetikosta ja 10 terveestä verrokista, jotka olivat iältään 38–63-vuotiaita. Tutkittavista muodostettiin vertaistutet parit (engl. *matched-pairs*) iän ja koulutustason mukaan. Kielellistä muistia arvioitiin *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) -sanalistoilla, visuaalista muistia *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* (ROCFT) -kuviolla ja työmuistia *Wechsler Adult Intelligence Scale IV:n* (WAIS-IV) numerosarjoilla sekä *the Four Word Short-Term Memory* -testillä. Tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapainoa arvioitiin sokerihemoglobiinin (HbA1c) avulla.

Tyypin 2 diabeetikot ja terveet verrokkit erosivat toisistaan vain välittömässä visuaalisessa mieleenpalautuksessa, jossa tyypin 2 diabeetikot suoriutuivat terveitä verrokkeja paremmin. Muissa muistitoiminnoissa ei havaittu eroa diabeetikoiden ja verrokkien välillä. Hoitotasapaino ei ollut yhteydessä suoriutumiseen yhdelläkään muistin osa-alueella. Yli 10 vuotta sairastaneet suoriutuivat alle 10 vuotta sairastaneita paremmin viivästetyssä visuaalisessa mieleenpalautuksessa, mutta ryhmien välillä ei ollut eroa muissa muistitoiminnoissa. Tulokset eivät ole pienen otoskoon vuoksi yleistettävissä, eikä tutkimuksen perusteella voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä tyypin 2 diabeteksen vaikutuksesta muistitoimintoihin. Aiheesta vaaditaan lisää tutkimusta suuremmalla otoskoolla sekä pitkittäistutkimusasetelmalla.

Avainsanat: hoitotasapaino, neuropsykologinen tutkimus, muistitoiminnot, tyypin 2 diabetes

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
1.1. Tyypin 2 diabetes ja muistitoiminnot.....	1
1.2. Tyypin 2 diabeteksen hoitotasapainon ja keston yhteys muistitoimintoihin	4
1.3. Tutkimuskysymykset ja hypoteesit.....	6
2. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT.....	7
2.1. Osallistujat	7
2.2. Menetelmät ja muuttujat	8
2.3. Aineiston analysointi.....	9
3. TULOKSET	10
3.1. Kuvailevat tulokset	10
3.2. Tyypin 2 diabeteksen yhteys muistitoimintoihin	12
3.3. Hoitotasapainon yhteys muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla	13
3.4. Sairauden keston yhteys muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla	13
4. POHDINTA	14
4.1. Tyypin 2 diabetes ja muistitoiminnot.....	15
4.2. Rajoitukset ja jatkotutkimuksen tarve.....	17
LÄHTEET.....	19

1. JOHDANTO

Diabetes on yksi sosioekonomisesti merkittävimmistä terveysongelmista. Sen esiintyvyys on nelinkertaistunut maailmanlaajuisesti vuosien 1980 ja 2014 välillä, ja vuonna 2017 diabetesta sairastavien osuus yli 20-vuotiaista aikuisista oli 8.8 % (International Diabetes Federation, 2017; World Health Organization, 2016). Noin 90 % sairastuneista kärsii tyypin 2 diabeteksesta, ja siihen sairastuneiden määrä kasvaa jatkuvasti kaikissa ikäluokissa väestön liikalihavuuden ja epäterveellisten elintapojen lisääntyessä (International Diabetes Federation, 2017). Vanhemmalla väestöllä tehdyt tutkimukset osoittavat johdonmukaisesti, että tyypin 2 diabeteksella on yhteys heikentyneisiin muistitoimintoihin (Sadanand, Balachandar, & Bharath, 2016). Vaikka tyypin 2 diabetes ja sen mahdolliset vaikutukset muistitoimintoihin koskettavat yhä nuorempaa väestöä, työikäisillä eli alle 65-vuotiailla tutkimusta on tehty huomattavan vähän. Diabetekseen liittyvien muistiongelmien varhainen havaitseminen on tärkeää niin potilaan hyvinvoinnin kuin elämänlaadun kannalta, sillä potilaalla itsellään on merkittävä rooli sairauden hoidossa (Tomlin & Sinclair, 2016). Muutokset muistitoiminnoissa voivat näkyä potilaan vaikeutena huolehtia lääkityksestään, tarkkailla verensokeriaan tai reagoida korkeaan tai matalaan verensokeriin tilanteen vaatimalla tavalla. Lisäämällä tietoisuutta tyypin 2 diabetekseen liittyvästä muistitoimintojen heikentymisestä voidaan edistää muistioireiden varhaista tunnistusta, hoitoa ja hyvää hoitotasapainoa, ja ehkäistä täten myöhempää muistitoimintojen heikentymistä. Alustavat tutkimukset antavat viitteitä siitä, että muistitoimintojen heikentyminen näkyy jo työikäisillä (Pelimanni & Jehkonen, 2019). Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, onko työikäisillä ei-muistisairailla tyypin 2 diabeetikoilla havaittavissa muistitoimintojen heikentymistä.

1.1. Tyypin 2 diabetes ja muistitoiminnot

Tyypin 2 diabetes on krooninen sairaus, jossa keho ei kykene tuottamaan veren sokeritasapainoa säätelevää insuliinihormonia riittävästi tai hyödyntämään sitä tehokkaasti, mikä johtaa kohonneeseen verensokeriin (International Diabetes Federation, 2017). Jos veren sokeritasapainoa ei säädellä lääkityksen ja elintapojen avulla, voi seurauksena olla kohonnut verensokeri eli hyperglykemia. Liian suuri lääkeannostus tai liian vähäinen syöminen taas voivat johtaa verensokerin madaltumiseen eli hypoglykemiaan. Diabeteksen hoidon tavoitteena on hyvä hoitotasapaino eli mahdollisimman tasaisen verensokerin ylläpitäminen. Diabeetikon hoitotasapainoa tai heikentynyttä glukoosin sietoa ei-

sairastavilla henkilöillä voidaan arvioida sokerihemoglobiinin eli HbA1c-arvon avulla (World Health Organization, 2006). HbA1c-arvo kuvaa veren sokeripitoisuutta edeltävän 2–3 kuukauden ajalta. Tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen syitä ei tarkkaan tiedetä, mutta sillä on havaittu olevan vahva yhteys muun muassa geneettisiin tekijöihin, ylipainoon, heikentyneeseen glukosin sietokykyyn ja epäterveellisiin elintapoihin (International Diabetes Federation, 2017). On arvioitu, että tyypin 2 diabeteksen alidiagnosoinnin vuoksi jopa puolet sairastuneista ei tiedä sairaudestaan. Tyypin 2 diabetekseen liittyy monia liitännäissairauksia, kuten korkea verenpaine ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, minkä lisäksi diabeetikoilla on havaittu esiintyvän muuta väestöä enemmän psyykkistä oireilua, kuten masennusta (Anderson, Freedland, Clouse, & Lustman, 2001; Bruehl ym., 2009).

Tyypin 2 diabetes on johdonmukaisesti yhdistetty sekä muistitoimintojen heikentymiseen että kohonneeseen riskiin sairastua muistisairauksiin, kuten vaskulaariseen dementiaan ja Alzheimerin tautiin (Awad, Gagnon, & Messier, 2004; Biessels, Staekenborg, Brunner, Brayne, & Scheltens, 2006; Kodl & Seaquist, 2008; Manschot ym., 2006; Mansur ym., 2018; Monette, Baird, & Jackson, 2014; Rejmer, van den Berg, Ruis, Kappelle, & Biessels, 2010; Ruis ym., 2009; Sadanand ym., 2016). Tutkimukset ovat painottuneet yli 65-vuotiaisiin, eivätkä tutkijat ole päässeet yksimielisyyteen siitä, näkyykö heikentyminen jo työikäisillä vai rajoittuuko se vain vanhempaan väestöön. Alustavissa tutkimuksissa on esitetty muistivaikeuksien ilmenevän vasta myöhemmällä iällä poiketen monista muista kognition osa-alueista, kuten prosessointinopeudesta, tarkkaavuudesta ja toiminnanohjauksesta (Nazaribadie ym., 2014; Ryan & Geckle, 2000b). Useat työikäisillä tehdyt tutkimukset kuitenkin tukevat diabetekseen liittyvien muistivaikeuksien ilmenemistä jo nuoremmalla iällä (Mansur ym., 2018; Nazaribadie ym., 2013; Pelimanni & Jehkonen, 2019; Ryan & Geckle, 2000a; Tuligenga ym., 2014). Tyypin 2 diabeteksen vaikutusta muistitoimintoihin on tutkittu sekä poikittais- että pitkittäistutkimusasetelmilla ja tulokset viittaavat siihen, että terveitä verrokkeja heikompien muistitoimintojen lisäksi diabeetikoiden muistitoiminnoissa on havaittavissa normaalia ikääntymistä nopeampaa heikentymistä (Nooyens, Baan, Spijkerman, & Verschuren, 2010; Tuligenga ym., 2014). Muistitoimintojen heikentyminen voi näkyä joko yhdellä tai useammalla muistin osa-alueella. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole kyetty johdonmukaisesti osoittamaan, mihin muistin osa-alueisiin tyypin 2 diabetes on yhteydessä.

Muistitoiminnot jaetaan eri osa-alueisiin muistin ajallisen keston ja muistettavan materiaalin sisällön mukaan (Kallio, Hokkanen, Hietanen, & Hänninen, 2015). Näiden perusteella muodostuvat yleisesti käytetyt luokitukset lyhyt- ja pitkäkestoiseen muistiin sekä kielellisiin ja visuaalisiin muistitoimintoihin. Tyypin 2 diabetes on yhdistetty vanhemmalla väestöllä etenkin kielellisen muistin vaikeuksiin (Awad ym., 2004; Rejmer ym., 2010; Sadanand ym., 2016). Sadanand ym. (2016) havaitsivat meta-analyysissään tyypin 2 diabeteksen heikentävän sekä välitöntä että viivästettyä kielellisen

muistiaineksen mieleenpalautusta. Lisäksi vastaava yhteys on osoitettu meta-analyyseissä, joissa oli mukana sekä työikäisiä että vanhempaa väestöä koskevia tutkimuksia (Mansur ym., 2018; Monette ym., 2014). Aiemmat tutkimustulokset viittaavat vahvasti siihen, että tyypin 2 diabeteksen vaikutus kielellisiin muistitoimintoihin näkyy jo työikäisenä. Tyypin 2 diabeteksen on useissa tutkimuksissa ja meta-analyyseissä havaittu olevan yhteydessä työikäisten kielellisen muistin heikentymiseen (Bruehl ym., 2007; García-Casares ym., 2014; Gold ym., 2007; Kinga & Anett, 2016; Mehrabian ym., 2012; Nooyens ym., 2010; Palta, Schneider, Biessels, Touradji, & Hill-Briggs, 2014; Pelimanni & Jehkonen, 2019). Ryan ja Geckle (2000a) eivät kuitenkaan havainneet eroa työikäisten tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien kielellisissä muistitoiminnoissa.

Visuaalisia muistitoimintoja on tutkittu huomattavasti kielellisiä muistitoimintoja vähemmän. Tutkimukset antavat kuitenkin viitteitä siitä, että tyypin 2 diabeteksen vaikutus visuaaliseen muistiin ei ole yhtä merkittävä kuin kielelliseen muistiin, sillä useissa tutkimuksissa ei ole havaittu yhteyttä tyypin 2 diabeteksen ja visuaalisten muistitoimintojen välillä (Aberle, Kliegel, & Zimprich, 2008; Kinga & Anett, 2016; Pelimanni & Jehkonen, 2019; Ryan & Geckle, 2000a; van den Berg ym., 2010). Toisaalta sekä García-Casares ym. (2014) että Nazaribadie ym. (2013) havaitsivat työikäisten tyypin 2 diabeetikoiden visuaalisen mieleenpalautuksen olevan heikompaa kuin terveillä verrokeilla.

Työmuistin ja tyypin 2 diabeteksen välisestä yhteydestä ei ole saatu johdonmukaista tutkimusnäyttöä. Pääosin vanhempaan väestöön painottuneissa tutkimuksissa tyypin 2 diabeteksen ja työmuistisuoriutumisen välillä ei ole havaittu yhteyttä (Sadanand ym., 2016; van den Berg ym., 2010). Pelimanni ja Jehkonen (2019) havaitsivat kuitenkin meta-analyysissään työikäisten tyypin 2 diabeetikoiden työmuistitoimintojen eroavan terveistä verrokeista, mikä on yhtenevä useiden sekä työikäisiin että vanhempaan väestöön kohdistuvien tutkimuslöydösten kanssa (Chen ym., 2014; Mansur ym., 2018). Toisaalta kaikissa työikäisiä koskevissa tutkimuksissa tyypin 2 diabeteksen ja työmuistisuoriutumisen välistä yhteyttä ei ole pystytty todentamaan (Bruehl ym., 2007; Gold ym., 2007; Kinga & Anett, 2016; Yau ym., 2009).

Tyypin 2 diabeteksen yhteydestä sekä kielelliseen että visuaaliseen muistiin on saatu osin ristiriitaisia tuloksia, mikä voi selittyä käytetyillä tutkimusmenetelmillä. Palta ym. (2014) havaitsivat työikäisiä koskevassa meta-analyysissään, että kielellisen ja visuaalisen muistin tutkimusmenetelmien välillä on eroa siinä, kuinka sensitiivisiä ne ovat tyypin 2 diabetekseen liittyvälle muistitoimintojen heikentymiselle. Tyypin 2 diabeetikot suoriutuivat kielellisissä sanalistojen oppimistehtävissä terveitä verrokkeja heikommin, mutta strukturoitujen kertomusten mieleenpalautuksessa tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien välillä ei kuitenkaan havaittu eroa. Tämän arveltiin selittyvän sillä, että kertomusten tarjoaman semanttisen kontekstin vuoksi ne ovat kognitiivisesti vähemmän vaativia verrattuna sanalistoihin. Toisaalta Mehrabian ym. (2012) havaitsivat, etteivät diabeetikot

hyötyneet semanttisista vihjeistä mieleenpalautuksen apuna, minkä he ajattelivat viittaavan puutteisiin sekä kielellisessä muistikoodauksessa että mieleenpalautusprosesseissa. Visuaalisen muistin tutkimusmenetelmiä vertaillen havaittiin, että Rey–Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) -kuviolla arvioituna diabeetikoiden visuaalinen muisti oli heikompi kuin terveiden verrokkien, kun taas kognitiivisesti vähemmän vaativalla Wechsler Memory Scale:n (WMS) visuaalisen toistamisen testillä arvioituna eroa terveisiin verrokkeihin ei havaittu (Palta ym., 2014). Aiemmissa tutkimuksissa visuaalista muistia ei ole juurikaan arvioitu ROCFT-kuviolla, joten on mahdollista, että tyypin 2 diabeteksen vaikutus visuaalisiin muistitoimintoihin on oletettua suurempi.

1.2. Tyypin 2 diabeteksen hoitotasapainon ja keston yhteys muistitoimintoihin

Huonon hoitotasapainon on havaittu olevan yksi merkittävimmistä syistä tyypin 2 diabetekseen liittyvälle muistitoimintojen heikentymiselle (Kodl & Seaquist, 2008). Huono hoitotasapaino voi näkyä verensokerin heilahteluna liian korkealle tai matalalle, mutta tässä tutkimuksella sillä viitataan pitkäaikaiseen korkeaan verensokeriin eli hyperglykemiaan. Tyypin 2 diabetekseen liittyvän pitkäaikaisen korkean verensokerin on useissa tutkimuksissa ja meta-analyysissä osoitettu olevan yhteydessä muistitoimintojen heikentymiseen (Cukierman-Yaffe ym., 2009; Kinga & Anett, 2016; Kodl & Seaquist, 2008; Mansur ym., 2018; Rejmer ym., 2010; Tuligenga ym., 2014; Zhang ym., 2015). Tutkimuksissa on saatu kuitenkin osin ristiriitaisia tuloksia siitä, mihin muistin osa-alueisiin huono hoitotasapaino vaikuttaa. Tyypin 2 diabeetikoiden HbA1c-arvolla mitatun huonon hoitotasapainon on havaittu olevan yhteydessä heikompiin kielellisiin muistitoimintoihin kuin hyvän hoitotasapainon (Cukierman-Yaffe ym., 2009; Kinga & Anett, 2016). Lisäksi on osoitettu, että niiden tyypin 2 diabeetikoiden, joiden hoitotasapaino on huono, kielellinen muisti heikkenee pitkällä aikavälillä nopeammin kuin niillä, joiden hoitotasapaino on hyvä (Tuligenga ym., 2014). Kuitenkaan Mansurin ym. (2018) meta-analyysissä hoitotasapainon yhteyttä kielelliseen muistiin ei pystytty osoittamaan. Visuaalisen muistin ja hoitotasapainon yhteyttä ei ole juurikaan aiemmin tutkittu, mutta on saatu viitteitä siitä, että niiden diabeetikoiden, joilla on huono hoitotasapaino, visuaalinen muisti on heikompi kuin niillä, joiden hoitotasapaino on hyvä (Kinga & Anett, 2016). Mansurin ym. (2018) meta-analyysissä huono hoitotasapaino oli yhteydessä heikompaan työmuistisuoriutumiseen, mutta kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei ole havaittu (Kinga & Anett, 2016).

Hoitotasapainoon liittyvien tutkimustulosten perusteella on esitetty, että hyvä hoitotasapaino aikuisiällä voisi suojata tyypin 2 diabetekseen liittyviltä muistiongelmilta vanhemmalla iällä, kun taas

heikko hoitotasapaino olisi yhteydessä nopeampaan muistitoimintojen heikentymiseen (Awad ym., 2004; Mansur ym., 2018; Tuligenga ym., 2014). Väitettä tukevat tutkimukset, joissa sairauden keston on havaittu vaikuttavan voimakkaammin sekä työmuistin että kielellisen muistin heikkenemiseen henkilöillä, joilla oli huono hoitotasapaino verrattuna henkilöihin, joiden hoitotasapaino oli hyvä (Rawlings ym., 2014; West ym., 2014). Suojaavan vaikutuksen lisäksi on mahdollista, että edistämällä hoitotasapainoa voidaan vaikuttaa jo heikentyneisiin muistitoimintoihin. Ryan ym. (2006) havaitsivat, että 24 viikon aikavälillä parantunut hoitotasapaino vaikutti positiivisesti tyypin 2 diabeetikoiden työmuistisuoriutumiseen. Kaikissa tutkimuksissa hyvän hoitotasapainon muistitoimintoja korjaavaa vaikutusta ei ole kuitenkaan pystytty todentamaan (Hewer, Mussel, Rist, Kulzer, & Bergis, 2003).

Tyypin 2 diabeteksen ja siihen liittyvän pitkäaikaisen korkean verensokerin on havaittu aiheuttavan aivoissa sekä rakenteellisia että toiminnallisia muutoksia, jotka saattavat selittää sairauden aiheuttamia muistivaikeuksia (Zhang ym., 2015). Tyypin 2 diabetes on yhteydessä muun muassa muistijälkien muodostumisen ja vahvistumisen kannalta merkityksellisen hippokampuksen atrofiaan, pienentyneisiin frontaalialueisiin sekä heikentyneisiin hermostojärjestelmien hippokampuksen ja muiden aivoalueiden välillä (Bruehl ym., 2009; Zhang ym., 2015, Zou ym., 2010). Korkean HbA1c-tason on havaittu olevan yhteydessä sekä heikentyneisiin muistitoimintoihin että hippokampuksen atrofiaan (Zhang ym., 2015). Gold ym. (2007) havaitsivat, että hoitotasapaino HbA1c-arvolla mitattuna ennusti ainoana tyypin 2 diabetekseen liittyvänä tekijänä itsenäisesti hippokampuksen kokoa, kun taas painoindeksillä (BMI), korkealla verenpaineella ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöllä ei ollut itsenäistä vaikutusta.

Hoitotasapainon lisäksi tyypin 2 diabeetikoiden muistitoimintojen heikentymiseen vaikuttaa mahdollisesti sairauden kesto. Muutokset muistitoiminnoissa ovat tyypin 2 diabeteksen alkuvaiheessa lieviä eivätkä muutokset välttämättä ole havaittavissa vasta vähän aikaa sairastaneilla tai esidiabetesvaiheessa olevilla eli niillä, joiden glukoosinsietokyky on heikentynyt ja verensokeri lievästi koholla, mutta tyypin 2 diagnostiset kriteerit eivät täyty (Rejmer ym., 2010; Ruis ym., 2009; Tuligenga ym., 2014; van den Berg ym., 2010). Toisaalta Nazariabadie ym. (2013) havaitsivat, että esidiabetesvaiheessa olevien työikäisten visuaalinen mieleenpalautus oli jo heikentynyt verrattuna terveisiin verrokkeihin. Muutosten on esitetty alkavan mahdollisesti jopa kaksi vuotta ennen diabeteksen diagnosoimista johtuen esimerkiksi heikentyneestä sokeriaineenvaihdunnasta (Rejmer ym., 2010). Tyypin 2 diabeteksen keston vaikutusta muistitoimintoihin on kuitenkin tutkittu hyvin vähän ja aiemmat tutkimustulokset ovat osin ristiriitaisia. Pidemmän sairauden keston on havaittu yli 10 vuoden seuranta-tutkimuksissa olevan yhteydessä nopeampaan muistitoimintojen heikentymiseen (Rawlings ym., 2014; Tuligenga ym., 2014). Useissa poikittais- ja pitkittäistutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu

yhteyttä sairauden keston ja muistitoimintojen välillä (Aberle ym., 2008; Kinga & Anett, 2016; Mansur ym., 2018). On mahdollista, että sairauden keston yhteys muistitoimintojen heikentymiseen ilmenee pääosin vuorovaikutuksessa hoitotasapainon kanssa, sillä tutkimukset viittaavat siihen, että hoitotasapaino on sairauden kestoja merkittävämpi muistioireiden selittäjä (Mansur ym., 2018). Onkin esitetty, että pidemmän sairauden keston negatiivista vaikutusta muistitoimintoihin voidaan vähentää ylläpitämällä hyvää hoitotasapainoa (Tuligenga ym., 2014). Sekä tyypin 2 diabeteksen hoitotasapainon että sairauden keston itsenäisestä vaikutuksesta muistitoimintoihin vaaditaan kuitenkin lisää tutkimusnäyttöä.

1.3. Tutkimuskysymykset ja hypoteesit

Tutkimuksen päätavoitteena on tarkastella, onko tyypin 2 diabetes yhteydessä muistitoimintojen heikentymiseen työikäisillä ei-muistisairailla henkilöillä. Huomioiden tyypin 2 diabeteksen varhaistuneen puhkeamisien ja muistiin liittyvät tutkimuslöydökset on tärkeää selvittää, onko tyypin 2 diabetes yhteydessä muistitoimintoihin jo työikäisillä. Tässä tutkimuksissa tarkastellaan myös sitä, mihin muistin osa-alueisiin tyypin 2 diabetes on yhteydessä. Aiemmissa tutkimuksissa ei ole juurikaan huomioitu mahdollisia hoitotasapainosta johtuvia eroja, minkä vuoksi tässä tutkimuksessa selvitetään, eroaako niiden diabeetikoiden, joilla on hyvä hoitotasapaino, muistisuoriutumisen niistä, joilla on huono hoitotasapaino. Lisäksi tutkimuksessa tarkastellaan sairauden keston yhteyttä muistitoimintoihin. Tutkimus pyrkii vastaamaan seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

1. Onko tyypin 2 diabetes yhteydessä muistitoimintojen heikentymiseen työikäisillä henkilöillä?

Oletetaan, että tyypin 2 diabeetikot suoriutuvat terveitä verrokkeja heikommin kielellisen ja visuaalisen muistin sekä työmuistin tehtävissä.

2. Onko hoitotasapaino yhteydessä muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla?

Oletetaan, että ne tyypin 2 diabeetikot, joiden hoitotasapaino on huono, suoriutuvat kaikilla muistin osa-alueilla heikommin kuin ne tyypin 2 diabeetikot, joilla on hyvä hoitotasapaino.

3. Onko sairauden kesto yhteydessä muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla?

Oletetaan, että tyypin 2 diabeteksen kestolla ei ole vaikutusta muistitoimintoihin.

2. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

2.1. Osallistujat

Pro gradu -tutkielma toteutettiin osana Tampereen yliopiston, Tampereen yliopistollisen sairaalan ja Tampereen kaupungin diabetesvastaanoton Diabetes ja kognitio -tutkimusta, jonka tavoitteena on selvittää tyypin 2 diabeteksen yhteyttä kognitiivisiin toimintoihin ja mielialaan työikäisillä. Tutkimus on saanut Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksynnän (ETL-koodi: R16126). Oros kerättiin 13.6.2018–18.4.2019 ja se koostui 10 tyypin 2 diabeetikosta ja 10 terveestä verrokista. Kaikilta tutkittavilta edellytettiin 35–65 vuoden ikää ja heidän äidinkieltensä tuli olla suomi. Tyypin 2 diabeetikot rekrytoitiin Tampereen kaupungin diabetesvastaanotolta. Tyypin 2 diabeetikoilta edellytettiin tyypin 2 diabetesdiagnoosia ja diabeteksen lääkehoitoa. Poissulkukriteereinä olivat diagno-soitu tyypin 1 diabetes, hypotyreoosi (kilpirauhasen vajaatoiminta), neurologinen tai psykiatrinen sairaus, vaikea diabeteksen myöhäiskomplikaatio, vaikea epävakaa sokeritasapaino ja päihderiippuvuus. Terveitä verrokkihenkilöitä rekrytoitiin erilaisten vapaa-ajan aktiviteettien ja ilmoitustaulujen kautta. Verrokkien poissulkukriteereinä olivat tyypin 1 tai 2 diabetes, hypotyreoosi, neurologinen tai psykiatrinen sairaus ja päihderiippuvuus. Verrokeista ja tyypin 2 diabeetikoista muodostettiin vertaistut parit iän ja koulutustason perusteella siten, että ero iässä ja koulutusvuosien määrässä oli mahdollisimman pieni.

Kaikille tutkittaville suoritettiin laaja neuropsykologinen tutkimus, joka koostui standardoiduista neuropsykologisista tutkimusmenetelmistä, kyselylomakkeista ja taustatietolomakkeesta. Taustatietolomakkeella selvitettiin esimerkiksi tutkittavien itse havaitsemia muutoksia muistitoiminoissa. Diabeetikoiden lääketieteelliset tiedot ja taustatiedot selvitettiin sairauskertomuksista tuoreimman vuositarkastuksen perusteella. Terveille verrokeille suoritettiin lääkärintarkastus ja otettiin tarvittavat laboratorionäytteet vastaavien tietojen selvittämiseksi. Tutkimukseen osallistumisesta ei maksettu palkkiota, mutta diabeetikot ja verrokkit saivat tutkimukseen kuuluvan terveystarkastuksen ja neuropsykologisen tutkimuksen maksutta. Lisäksi he saivat halutessaan puhelimitse palautteen suoriutumisestaan. Kaikilta tutkittavilta pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

2.2. Menetelmät ja muuttujat

Muistitoimintoja arvioitiin osana laajaa neuropsykologista tutkimusta. Muistin eri osa-alueiden arvioinnissa käytetyt tutkimusmenetelmät on kuvattu taulukossa 1. *Kielellistä muistia* arvioitiin Rey Auditory Verbal Learning Test -sanalistoilla (RAVLT: Rey, 1964; Schmidt, 1996). Sanalistat ovat kontekstuaalisten vihjeiden puuttumisen vuoksi hyvin sensitiivisiä kielellisen muistin muutoksille ja RAVLT-sanalistojen reliabiliteetti on osoitettu toistomittauksissa hyväksi ($r = .61-.86$; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Välitöntä kielellistä muistia arvioitiin heti sanalistan lukemisen jälkeisenä mieleenpalautuksena. Tutkittavalle luettiin viidentoista sanan sanalista, jonka jälkeen hänen tuli luetella kaikki muistamansa sanat. Tämä toistettiin viisi kertaa. Analyysyjä varten viidestä toistokerrasta muodostettiin summamuuttuja kuvaamaan välitöntä mieleenpalautusta. Viivästetyn kielellisen muistin arvioimiseksi tutkittavia pyydettiin noin 60 minuutin kuluttua palauttamaan lista spontaanisti mieleensä. *Visuaalista muistia* arvioitiin Rey–Osterrieth Complex Figure Test -kuviolla (ROCFT: Osterrieth, 1944; Corwin & Bylsma, 1993), joka on yleisesti käytetty menetelmä visuaalisen muistin ja visuospatiaalisen prosessoinnin arvioimiseen. Sen reliabiliteetti on havaittu hyväksi sekä toistomittauksissa että mittajien välisissä arvioinneissa ($r = .60-.98$; Lezak ym., 2012). Visuaalista muistia arvioitiin kuvion kopioimisen jälkeisenä välittömänä mieleenpalautuksena ja noin 60 minuuttia myöhemmin tapahtuneena viivästettynä mieleenpalautuksena. *Työmuistia* arvioitiin Wechsler Adult Intelligence Scale IV:n (WAIS-IV: Wechsler, 2012) numerosarjoilla ja the Four Word Short-Term Memory -testillä (STMT: Butters & Cermak, 1980). Numerosarjat koostuivat kahdesta eri osatehtävästä, joita ovat numerosarjojen toistaminen etuperin ja numerosarjojen toistaminen takaperin. Analyysyjä varten edellä mainituista kahdesta osatehtävästä muodostettiin summamuuttuja. STMT:ssä tutkittavalle luettiin neljä sanaa, jotka hänen tuli palauttaa mieleensä 5, 15 tai 30 sekuntia kestävän häirintätehtävän jälkeen. Analyyseissä käytettiin kolmen eri osatehtävän pistemääristä yhteenlaskettua summamuuttujaa. Kaikista muistitoimintoja arvioivista tutkimusmenetelmistä käytettiin tutkittavien testeissä saamia raakapisteitä.

TAULUKKO 1. Neuropsykologiset tutkimusmenetelmät ja raakapisteiden vaihteluväli

Menetelmä	Muistin osa-alue	Vaihteluväli
Rey Auditory Verbal Learning Test	Välitön kielellinen muisti	0–75 ¹
	Viivästetty kielellinen muisti	0–15
Rey–Osterrieth Complex Figure Test	Välitön visuaalinen muisti	0–36
	Viivästetty visuaalinen muisti	0–36
WAIS-IV Numerosarjat (eteenpäin ja taaksepäin)	Työmuisti	0–32 ¹
The Four Word Short Term Memory Test (5, 15 ja 30s häirintätehtävällä)	Työmuisti	0–60 ¹

WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale IV

¹Raakapisteistä muodostetun summamuuttujan vaihteluväli

Tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapainoa arvioitiin vuositarkastuksessa mitatun sokerihemoglobiinin (HbA1c) avulla. Heidät luokiteltiin ryhmien välisiä vertailuja varten kahteen ryhmään: hyvä hoitotasapaino eli HbA1c-arvo oli terveen tasolla tai tavoitteessa (20–53 mmol/mol) ja huono hoitotasapaino eli HbA1c-arvo oli koholla (>54 mmol/mol). Sairauden keston arvioimisessa käytettiin tyypin 2 diabeetikoiden itse raportoimaa diagnoosivuotta. Sairauden kesto luokiteltiin analyyseissä kahteen ryhmään: alle 10 vuotta diagnoosista ja yli 10 vuotta diagnoosista.

Taustamuuttujina tarkasteltiin painoindeksiä (BMI), verenpainetta ja kolesterolia sekä psyykkisiä tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa muistitoimintoihin. Kaikki tutkittavat vastasivat ahdistusta, mielialaa ja fatiikkia eli uupumusta arvioiviin kyselylomakkeisiin (Beck Anxiety Inventory: Beck, Brown, Epstein, & Steer, 1988; Beck Depression Inventory II: Beck, Steer, & Brown, 2004; Fatigue Impact Scale: Fisk ym., 1994). Yllä mainittujen lisäksi tutkittavat täyttivät kyselyt koskien mahdollista työuupumusta (Bergen Burnout Inventory: Näätänen, Aro, Matthiesen, & Salmela-Aro, 2003) ja liiallista alkoholinkäyttöä (WHO:n the Alcohol Use Disorders Identification Test: Saunders, Aasland, Babor, de la Fuente, & Grant, 1993).

2.3. Aineiston analysointi

Kaikki analyysit toteutettiin IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmalla. Pienen otoskoon vuoksi analyyseissä käytettiin epäparametrisiä testejä. Kaikkien tilastollisten testien kriittisenä merkitsevyystasona

käytettiin $p < .05$. Koska aineisto oli vertaistettu (engl. *matched-pairs*) iän ja koulutustason mukaan, tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien välisiä eroja muistitoiminnoissa ja taustamuuttujissa (pois lukien sukupuoli) tutkittiin Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testillä (*Wilcoxon signed-rank test*) tai Hodges–Lehmannin testillä. Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testin oletuksena on vertailuryhmien jakaumien symmetrisyys, minkä vuoksi vertailuryhmille suoritettiin histogrammitarkastelut ennen testin valintaa. Tarkastelujen perusteella jakauma vertailuryhmien välillä oli riittävän symmetrinen viivästetyssä visuaalisessa mieleenpalautuksessa, viivästetyssä kielellisessä mieleenpalautuksessa sekä BDI-II- ja BAI-kyselyissä. Edellä mainittujen muuttujien vertailuissa käytettiin Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testiä. Muut tyypin 2 diabeetikoiden ja verrokkien väliset vertailut suoritettiin Hodges–Lehmannin testillä jakaumien epäsymmetrisyyden vuoksi. Vertaistamisen vuoksi iän ja koulutustason eroa ei tarkasteltu tilastollisesti. Tyypin 2 diabeetikoiden ja verrokkien sukupuolijakaumien eroa tutkittiin McNemarin testillä. Hoitotasapainon ja sairauden keston yhteyttä muistitoimintoihin tutkittiin Mann–Whitneyn riippumattomien otosten testillä (Mann–Whitneyn *U*-testi). Hoitotasapainoon ja sairauden kestoon liittyviin analyyseihin sisällytettiin vain tyypin 2 diabeetikot ($n = 10$).

3. TULOKSET

3.1. Kuvailevat tulokset

Tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien HbA1c-arvo ($W = -2.70, p = .004$), painoindeksi ($W = -2.80, p = .002$), LDL-kolesteroli ($W = -1.99, p = .047$) ja BAI-kyselyn pistemäärä ($W = -2.32, p = .020$) erosivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan. Tyypin 2 diabeetikot olivat verrokkeja painavampia ja kokivat enemmän ahdistusoireilua. Taustamuuttujien jakaumat on esitetty tarkemmin taulukossa 2. Diabeetikoiden sairauden kesto vaihteli 1–19 vuoden välillä ($Md = 11.00$). Verrokeista kuusi oli suorittanut toisen asteen tutkinnon ja neljä alemman korkeakoulututkinnon, kun taas tyypin 2 diabeetikoista kahdeksan oli suorittanut toisen asteen tutkinnon ja kaksi alemman korkeakoulututkinnon. Verrokeista työssäkäyviä oli yhdeksän ja työttömiä yksi. Tyypin 2 diabeetikoista työssäkäyviä oli seitsemän, työttömiä kaksi ja yksi eläkkeellä.

Sekä potilaista että verrokeista viisi (50 %) raportoi subjektiivisia muistivaikeuksia kysyttäessä mahdollisista tiedonkäsittelytoimintojen muutoksista (”Oletko havainnut muutoksia tiedonkäsittelytoiminnoissasi (esim. muistissa, oppimisessa, keskittymiskyvyssä, ajattelun nopeudessa?)” ja ”Kuinka ne ilmenevät arjessa?”). Raportoidut muistioireet liittyivät yleisimmin nimien muistamisen vaikeuteen ja arkipäiväiseen unohteluun. Subjektiivisten oireiden koettiin häiritsevän arkea melko vähän ja niiden arvioitiin liittyvän ikääntymiseen.

TAULUKKO 2. Taustamuuttujien jakaumat

Muuttuja	Tyypin 2 diabeetikot (<i>n</i> = 10)	Verrokit (<i>n</i> = 10)	Testi	<i>p</i> -arvo
Ikä	53.50 (43–63)	54.50 (38–62)		
Koulutus (toisen asteen koulu- tus/alempi korkeakoulututkinto)	8/2	6/4		
Sukupuoli (nainen/mies)	8/2	4/6	M	.125
Sokerihemoglobiini (HbA1c)	55.50 (36–102)	35.50 (31–42)	H	.004**
Painoindeksi (kg/m ²)	36.04 (31.10–50.60)	26.29 (20.10–38.50)	H	.002**
Systolinen verenpaine (mmHg)	138 (124–178)	130.00 (120–145)	H	.250
Diastolinen verenpaine (mmHg)	82.50 (68–88)	76.50 (71–85)	H	.127
HDL-kolesteroli (mg/dl)	1.24 (0.95–1.75)	1.49 (1.07–1.80)	H	.109
LDL-kolesteroli (mg/dl)	2.75 (1.50–4.00)	3.30 (2.60–4.20)	H	.047*
BAI	6.50 (1–18)	2.50 (0–9)	W	.020*
BDI-II	4.50 (0–11)	4 (0–11)	W	.832
FIS	16 (0–35) ¹	12.50 (0–38)	H	.438
BBI-15	30 (16–40) ¹	30.50 (17–52)	H	.359
AUDIT	5 (1–10)	4 (0–9)	H	.066

BAI = Beck Anxiety Inventory, BDI-II = Beck Depression Inventory, FIS = Fatigue Impact Scale, BBI-15 = Bergen Burnout Inventory, AUDIT = the Alcohol Use Disorders Identification Test. Esitetty muodossa mediaani (vaihteluväli), McNemarin testin (M), Hodges–Lehmannin testin (H) tai Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testin (W) *p*-arvo raportoitu.

p* < .05, *p* < .01

¹Yksi puuttuva arvo, sisällytettiin analyysihin

3.2. Tyypin 2 diabeteksen yhteys muistitoimintoihin

Tyypin 2 diabeetikot suoriutuivat välittömän visuaalisen mieleenpalautuksen tehtävässä tilastollisesti merkitsevästi paremmin kuin terveet verrokkit ($W = -2.19, p = .027$), mutta viivästetyssä visuaalisessa mieleenpalautuksessa tyypin 2 diabeetikot ja terveet verrokkit eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan ($W = -0.66, p = .508$). Tyypin 2 diabeetikoiden kielellinen mieleenpalautus ei eronnut terveistä verrokeista tilastollisesti merkitsevästi (välitön mieleenpalautus $W = -1.13, p = .289$; viivästetty mieleenpalautus $W = -0.42, p = .687$). Myöskään työmuistisuoriutumisessa ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi kummallakaan arviointimenetelmällä mitattuna (WAIS-IV Numerosarjat $W = -0.26, p = .830$; STMT $W = -0.92, p = .387$). Tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien muistitoimintoja vertailevien analyysien tulokset on esitetty taulukossa 3.

TAULUKKO 3. Tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien väliset vertailut muistitoiminnoissa ($N = 20$)

Arviointimenetelmä	Ryhmä	<i>n</i>	Md (Vaihteluväli)	<i>W</i>	<i>p</i> -arvo
RAVLT välitön	V	10	54 (45–66)	-1.13 (H)	.289
	T2D	10	52 (34–64)		
RAVLT viivästetty	V	10	9 (4–15)	-0.42 (W)	.687
	T2D	10	10 (4–14)		
ROCFT välitön	V	10	16.50 (3–26)	-2.19 (H)	.027*
	T2D	10	21.50 (17–30)		
ROCFT viivästetty	V	10	19.25 (5–26)	-0.66 (W)	.508
	T2D	10	20 (12–29)		
WAIS-IV Numerosarjat	V	10	17.50 (15–23)	-0.26 (H)	.830
	T2D	10	17 (13–24)		
STMT	V	10	39.50 (23–53)	-0.92 (H)	.387
	T2D	10	34.50 (23–51)		

Md = mediaani, V = verrokki, T2D = tyypin 2 diabeetikko, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, ROCFT = Rey–Osterrieth Complex Figure Test, WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale IV, STMT = the Four Word Short-Term Memory Test. Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testin (W) tai Hodges–Lehmannin testin (H) testisuure raportoitu (*W*).

* $p < .05$

3.3. Hoitotasapainon yhteys muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla

Hoitotasapaino ei ollut yhteydessä tyypin 2 diabetesta sairastavien muistitoimintoihin yhdenkään tutkimuksessa käytetyn muuttujan osalta. Niiden tyypin 2 diabeetikoiden, joiden hoitotasapaino oli huono, kielellinen mieleenpalautus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi niistä diabeetikoista, joiden hoitotasapaino oli hyvä (välitön mieleenpalautus $U = 5.00$, $p = .136$; viivästetty mieleenpalautus $U = 5.00$, $p = .132$). Hoitotasapainon mukaan luokiteltujen ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa visuaalisessa mieleenpalautuksessa (välitön mieleenpalautus $U = 12.00$, $p = .999$; viivästetty mieleenpalautus $U = 11.50$, $p = .915$). Ryhmät eivät eronneet toisistaan tilastollisesti merkitsevästi myöskään työmuistisuoriutumisessa (WAIS-IV Numerosarjat $U = 11.00$, $p = .826$; STMT $U = 11.00$, $p = .831$). Ryhmien jakaumat ja tarkemmat tulokset on esitetty taulukossa 4.

3.4. Sairauden keston yhteys muistitoimintoihin tyypin 2 diabeetikoilla

Yli 10 vuotta tyypin 2 diabetesta sairastaneiden viivästetty visuaalinen mieleenpalautus oli tilastollisesti merkitsevästi parempaa verrattuna alle 10 vuotta sairastaneisiin ($U = 2.50$, $p = .036$), mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa välittömässä visuaalisessa mieleenpalautuksessa ($U = 5.00$, $p = .117$). Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kielellisessä mieleenpalautuksessa (välitön mieleenpalautus $U = 12.00$, $p = .917$; viivästetty mieleenpalautus $U = 12.50$, $p = .999$). Ryhmät eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi myöskään työmuistisuoriutumisessa (WAIS-IV Numerosarjat $U = 12.50$, $p = .999$; STMT $U = 10.50$, $p = .675$). Ryhmien jakaumat ja tarkemmat tulokset on esitetty taulukossa 4.

TAULUKKO 4. Ryhmien väliset vertailut hoitotasapainon ja sairauden keston mukaan ($n = 10$)

Arviointimenetelmä			<i>U</i>	<i>p</i> -arvo
Hoitotasapaino				
	<i>Hyvä (n = 4)</i>	<i>Huono (n = 6)</i>		
RAVLT välitön	46 (34–54)	59.50 (39–64)	5.00	.136
RAVLT viivästetty	6.50 (4–11)	12.00 (4–14)	5.00	.132
ROCFT välitön	21.50 (18–26)	22.25 (17–30)	12.00	.999
ROCFT viivästetty	20 (12–23)	19.75 (17.50–29)	11.50	.915
WAIS-IV Numerosarjat	17 (15–19)	17 (13–24)	11.00	.826
STMT	37 (24–43)	31.50 (23–51)	11.00	.831
Sairauden kesto				
	<i>Alle 10 vuotta (n = 5)</i>	<i>Yli 10 vuotta (n = 5)</i>		
RAVLT välitön	54 (34–63)	50 (39–64)	12.00	.917
RAVLT viivästetty	11 (4–14)	9 (4–13)	12.50	.999
ROCFT välitön	20 (18–22)	25 (17–30)	5.00	.117
ROCFT viivästetty	17.50 (12–21)	22 (18.50–29)	2.50	.036*
WAIS-IV Numerosarjat	17 (16–19)	17 (13–24)	12.50	.999
STMT	34 (24–43)	35 (23–51)	10.50	.675

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, ROCFT = Rey–Osterrieth Complex Figure Test, WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale IV, STMT = the Four Word Short-Term Memory Test. Esitetty muodossa mediaani (vaihteluväli), Mann-Whitneyn riippumattomien otosten testin testisuure raportoitu (U).

* $p < .05$

4. POHDINTA

Tyypin 2 diabetes on johdonmukaisesti yhdistetty muistitoimintojen heikentymiseen (Mansur ym., 2018; Pelimanni & Jehkonen, 2019; Sadanand ym., 2016). Tutkimukset ovat kuitenkin kohdistuneet pääasiassa vanhempaan väestöön eikä ole saatu varmuutta siitä, näkyykö muistitoimintojen heikentyminen jo työikäisillä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, eroavatko työikäisten tyypin 2 diabeetikoiden muistitoiminnot terveistä verrokeista. Lisäksi tarkasteltiin sitä, vaikuttavatko tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapaino ja sairauden kesto heidän muistitoimintoihinsa. Aiemman tutkimustiedon perusteella oletettiin, että tyypin 2 diabeetikot suoriutuvat kaikilla muistin osa-alueilla terveitä

verrokkeja heikommin. Lisäksi oletettiin, että ne diabeetikot, joiden hoitotasapaino on huono, suoriutuvat heikommin kuin ne, joiden hoitotasapaino on hyvä. Sairauden keston ei oletettu vaikuttavan muistitoimintoihin.

Päähypoteesi tyypin 2 diabeteksen yhteydestä muistitoimintoihin ei saanut lainkaan tukea. Tyypin 2 diabeetikot eivät eronneet terveistä verrokeista muutoin kuin välittömän visuaalisen mieleenpalautuksen tehtävässä, jossa tyypin 2 diabeetikot suoriutuivat hypoteesin vastaisesti terveitä verrokkeja paremmin. Hoitotasapainoon liittyvä hypoteesi ei saanut tukea, sillä niiden tyypin 2 diabeetikoiden, joiden hoitotasapaino oli hyvä, suoriutuminen ei eronnut yhdelläkään muistin osa-alueella niistä diabeetikoista, joilla oli huono hoitotasapaino. Sairauden keston liittyvä hypoteesi sai osittain tukea, sillä kauemmin sairastaneiden ei havaittu suoriutuvan vähemmän aikaa sairastaneita heikommin. Yli 10 vuotta sairastaneiden viivästetty visuaalinen mieleenpalautus oli kuitenkin hypoteesin vastaisesti parempaa kuin alle 10 vuotta sairastaneiden mieleenpalautus.

4.1. Tyypin 2 diabetes ja muistitoiminnot

Hypoteesien vastaisesti tyypin 2 diabeetikot eivät suoriutuneet yhdelläkään muistin osa-alueella terveitä verrokkeja heikommin. Tämän tutkimuksen tulokset ovat ristiriidassa useiden aiempien tutkimusten kanssa, joissa muistin heikentymistä on havaittu usealla muistin osa-alueella (Mansur ym., 2018; Nazaribadie ym., 2013; Pelimanni & Jehkonen, 2019; Ryan & Geckle, 2000a). Tyypin 2 diabeteksen ei havaittu tässä tutkimuksessa olevan yhteydessä viivästettyyn visuaaliseen mieleenpalautukseen, mikä on yhdenmukainen usean visuaaliseen muistiin kohdistuneen tutkimuksen kanssa (Kinga & Anett, 2016; Pelimanni & Jehkonen, 2019; Ryan & Geckle, 2000a; van den Berg ym., 2010). Toisaalta tutkimuksessa käytetyn visuaalisen muistin arviointimenetelmän (Rey–Osterrieth Complex Figure Test) on havaittu olevan kognitiivisesti vähemmän vaativia testejä sensitiivisempi tyypin 2 diabeteksen aiheuttamille muistitoiminnan muutoksille (Palta ym., 2014). Tämän tutkimuksen tulos on ristiriidassa samaa menetelmää käyttäneiden tutkimusten kanssa, joissa tyypin 2 diabeetikoiden visuaalisen muistin havaittiin olevan terveitä verrokkeja heikompi (García-Casares ym., 2014; Nazaribadie ym., 2013).

On mahdollista, että tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien väliset erot eivät tulleet esiin pienen otoskoon vuoksi, mihin viittaa se, että aiempien tutkimusten vastaisesti tyypin 2 diabeetikot eivät suoriutuneet verrokkeja heikommin yhdelläkään muistin osa-alueella. Tyypin 2 diabeeti-

koiden ja terveiden verrokkien välillä ei ollut taustamuuttujissa huomattavia eroja, jotka voisivat selittää tuloksia. Poikittaistutkimusasetelman vuoksi tämä tutkimus ei kuitenkaan pystynyt vastaamaan täysin aiempien tutkimusten rajoituksiin. Saattaa olla, että muistitoimintojen heikentyminen on työikäisillä niin vähäistä, että sitä ei kyetä havaitsemaan tyypin 2 diabeetikoita ja terveitä verrokkeja vertailevalla poikittaistutkimuksella. Aberle ym. (2008) esittivät pitkittäistutkimuksessaan, että muutoksia tulisikin tarkastella ryhmien välisen vertailun lisäksi analysoimalla henkilön suoriutumisen muutosta pidemmällä aikavälillä. On kuitenkin havaittu, että muistin heikentyminen ei neljän vuoden aikavälillä tarkasteltuna eroa juurikaan normaalista ikääntymisestä, minkä arveltiin viittaavan siihen, että tyypin 2 diabetekseen liittyvät muistitoiminnan muutokset ilmenevät hitaasti ja niiden tarkasteluun tarvitaan huomattavasti pidempi aikaväli (van den Berg ym., 2010).

Hypoteesien vastaisesti tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapainon ei havaittu vaikuttavan heidän suoriutumiseensa yhdelläkään muistin osa-alueella. Tulos poikkeaa aiemmista tutkimuksista, joissa HbA1c-arvolla mitatun hoitotasapainon on havaittu heikentävän suoriutumista useammalla eri muistin osa-alueella (Cukierman-Yaffe ym., 2009; Kinga & Anett, 2016; Mansur ym., 2018; Zhang ym., 2015). On mahdollista, että tässä tutkimuksessa tehdyn HbA1c-arvon karkean luokittelun tai pienen otoskoon vuoksi todellisia eroja ei saatu esiin. Vastaavaa HbA1c-arvon luokittelua käyttämällä on kuitenkin aiemmin havaittu yhteys huonon hoitotasapainon ja heikompien muistitoimintojen välillä (Kinga & Anett, 2016).

Kuten oletettiin, sairauden keston ei havaittu olevan yhteydessä välittömään visuaaliseen mieleenpalautukseen, kielelliseen mieleenpalautukseen eikä työmuistisuoriutumiseen. Tulos on yhdenmukainen aiempien tutkimusten kanssa (Aberle ym., 2008; Kinga & Anett, 2016; Mansur ym., 2018). Hypoteesin ja aiempien tutkimusten vastaisesti pidempään sairastaneiden diabeetikoiden havaittiin tässä tutkimuksessa suoriutuvan viivästetyn visuaalisen muistin tehtävässä vähemmän aikaa sairastaneita paremmin, mikä voi selittyä pienellä otoskoolla tai otoksen mahdollisella vinoutuneisuudella. Tuloksia arvioidessa on kuitenkin huomioitava, että tyypin 2 diabeteksen keston yhteyttä muistitoimintoihin on tutkittu huomattavan vähän ja yli 10 vuoden seurantatutkimuksissa pidemmän sairauden keston on havaittu vahvistavan muistioireiden heikentymistä (Rawlings ym., 2014; Tulingenga ym., 2014). Tulos viittaa siihen, että diabeteksen aiheuttamien muistitoiminnan muutosten tarkasteluun vaaditaan pidempi aikaväli, eikä sairauden keston vaikutusta onnistuta välttämättä todentamaan poikittaistutkimusasetelmalla. On myös mahdollista, että sairauden keston vaikutus näkyy vain vuorovaikutuksessa hoitotasapainon kanssa, mutta pienen otoskoon vuoksi yhteisvaikutusta ei ollut tässä tutkimuksessa mahdollista tarkastella.

4.2. Rajoitukset ja jatkotutkimuksen tarve

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää käytettyjä muistitoimintojen tutkimusmenetelmiä, jotka ovat yleisesti käytössä olevia ja reliabiliteetiltaan hyviä (Lezak ym., 2012). Lisäksi tutkimusmenetelmien on havaittu olevan sensitiivisiä tyypin 2 diabeteksen aiheuttamille muistitoiminnan muutoksille (Palta ym., 2014). Hyvistä tutkimusmenetelmistä huolimatta tuloksiin on syytä suhtautua varauksella. Pienen otoskoon vuoksi tulokset eivät ole yleistettävissä koskemaan koko populaatiota eikä tämän tutkimuksen perusteella voida näin ollen tehdä luotettavia päätelmiä tyypin 2 diabeetikoiden muistitoiminnoista verrattuna terveeseen populaatioon. Lisäksi tutkimuksen otos saattaa olla joltain osin valikoitunut, sillä tutkimukseen osallistuminen oli vapaaehtoista. Tyypin 2 diabeetikoiden ja terveiden verrokkien vertaistaminen mahdollisti iän ja koulutustason vaikutuksen kontrolloinnin, mutta käytävissä olleilla analyysimenetelmillä ei voitu kontrolloida muiden taustamuuttujien vaikutusta tuloksiin.

Tutkimuksen yhtenä tavoitteena oli vastata aiempien tutkimusten rajoitteisiin huomioimalla mahdolliset hoitotasapainosta johtuvat erot työikäisten muistitoiminnoissa. Pieni otoskoko kuitenkin rajoitti käytettävissä olevia analyysimenetelmiä ja hoitotasapaino sekä sairauden kesto jouduttiin luokittelemaan vain kahteen luokkaan. On mahdollista, että luokittelun seurauksena ryhmien väliset erot eivät tulleet esille. Tulosten luotettavuutta rajoittaa lisäksi hoitotasapainon arviointi yksittäisellä HbA1c-mittauksella. Yksi mittaus ei välttämättä riitä kuvaamaan todenmukaisesti diabeetikoiden hoitotasapainoa pitkällä aikavälillä, sillä HbA1c-arvo kuvaa verensokeritasoa vain edeltävien 2–3 kuukauden ajalta ja osalla tutkittavista oli kulunut huomattavan pitkä aika diabetesdiagnoosin saamisesta. Lisäksi tässä tutkimuksessa huonolla hoitotasapainolla viitattiin vain pitkäaikaiseen korkeaan verensokeriin eli hyperglykemiaan, koska yksikään otoksen diabeetikoista ei raportoinut toistuvia hypoglykemioita eikä niiden vaikutusta muistitoimintoihin voitu sen vuoksi tutkia.

Sairauden keston arvioimiseen käytettiin tyypin 2 diabeetikoiden itse raportointia diagnosoitavuutta, joka ei välttämättä vastaa todellista diagnosoitajankohtaa. Todellista sairauden kestoa saattaa olla vaikea arvioida, koska diagnosoiminen on voinut viivästyä tyypin 2 diabeteksen alidiagnosoinnin vuoksi (International Diabetes Federation, 2017). Lisäksi aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että muutokset muistitoiminnoissa voivat alkaa jo esidiabetesvaiheessa (Nazariabadie ym., 2013). Näin ollen on mahdollista, että tyypin 2 diabetes on vaikuttanut muistitoimintoihin huomattavasti pidempään kuin diagnosoimista kuluneen ajan, mikä vääristää tutkimustuloksia.

Rajoitustensa vuoksi tämä tutkimus yksinään ei riitä käytännön suositusten tekemiseen. Jatkossa aiheutta tulisi tutkia suuremmalla otoskoollla ja pitkittäistutkimusasetelmalla, jotta voidaan tehdä

luotettavampia johtopäätöksiä siitä, heikkenevätkö kaikki muistin osa-alueet jo työiässä ja vaikuttavatko tyypin 2 diabeetikoiden hoitotasapaino ja sairauden kesto muistitoimintoihin. Tyypin 2 diabeetikoiden muistitoimintoja tulisi tulevaisuudessa tarkastella sekä heidän oman suoriutumisensa muutoksena että verrattuna terveeseen populaatioon. Lisäksi käytännön merkityksen kannalta olisi tärkeää selvittää, millä tavoin muistin heikentyminen näkyy tyypin 2 diabeetikoiden arjen toiminnassa ja diabeteksen omahoidossa. Koska aiemmat tutkimukset antavat viitteitä siitä, että hyvä hoitotasapaino voi suojata tyypin 2 diabetekseen liittyvältä muistitoimintojen heikentymiseltä, on erityisen tärkeää, että mahdolliset muistioireet havaitaan jo työikäisenä (Awad ym., 2004; Mansur ym., 2018; Tulingenga ym., 2014). Jatkotutkimuksista saatavan tiedon avulla voidaan edistää tyypin 2 diabetekseen liittyvien muistioireiden varhaista tunnistusta ja hoitotasapainon ylläpitoa sekä ennaltaehkäistä myöhempää muistitoimintojen heikentymistä.

LÄHTEET

- Aberle, I., Kliegel, M., & Zimprich, D. (2008). Cognitive development in young-old type-2 diabetes patients: A longitudinal analysis from the "interdisciplinary longitudinal study of aging". *Current Psychology*, 27(6), 6–15. doi:10.1007/s12144-008-9020-3
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 24(6), 1069–1078.
- Awad, N., Gagnon, M., & Messier, C. (2004). The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1044–1080. doi:10.1080/13803390490514875
- Beck, A. T., Brown, G., Epstein, N., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2004). *Beckin depressioasteikko. Käsikirja*. (2. painos). Helsinki: Psykologien Kustannus Oy.
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurology*, 5(1), 64–74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2
- Bruehl, H., Rueger, M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Javier, E., ... Convit, A. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2439–2445. doi:10.1210/jc.2006-2540
- Bruehl, H., Wolf, O. T., Sweat, V., Tirsi, A., Richardson, S., & Convit, A. (2009). Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Research*, 1280, 186–194. doi:10.1016/j.brainres.2009.05.032
- Butters, N., & Cermak, L.S. (1980). *Alcoholic Korsakoff's Syndrome*. New York: Academic Press.
- Chen, Y., Liu, Z., Zang, J., Xu, K., Zhang, S., Wei, D., & Zhang, Z. (2014). Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37(12), 3157–3163. doi:10.2337/dc14-1683
- Corwin, J., & Bylsma, F. W. (1993). Commentary (on Rey & Osterrieth). *The Clinical Neuropsychologist*, 7, 15–21.
- Cukierman-Yaffe, T., Gerstein, H. C., Williamson, J. F., Lazar, R. M., Lovato, L., Miller, M., ... Launer, L. J. (2009). Relationship between baseline glycemic control and cognitive function

- with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*, 32(2), 221–226. doi:10.2337/dc08-1153
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the Fatigue Impact Scale. *Clinical Infectious Diseases*, 18, 79–83.
- García-Casares, N., Jorge, R. E., García-Arnés, J. A., Acion, L., Berthier, M. L., Gonzalez-Alegre, P., ... González-Santos, P. (2014). Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: A cross-sectional study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1337–1346. doi:10.3233/JAD-140702
- Gold, S. M., Dziobek, I., Sweat, V., Torsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., ... Convit, A. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 711–719. doi:10.1007/s00125-007-0602-7
- Hewer, W., Mussell, M., Rist, F., Kulzer, B., & Bergis, K. (2003). Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patient with type 2 diabetes. *Gerontology*, 49(2), 86–92. doi:10.1159/000067947
- International Diabetes Federation (2017). *IDF Diabetes Atlas* (8th ed.). Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Haettu osoitteesta <http://www.diabetesatlas.org>
- Kallio, E.-L., Hokkanen, L., Hietanen, M., & Hänninen, T. (2015). Muistihäiriöt. Teoksessa M. Jehkonen, T. Saunamäki, L. Paavola, & J. Vilkkii (toim.), *Klininen neuropsykologia* (s. 86–103). Helsinki: Duodecim.
- Kinga, K. J., & Anett, P. (2016). Glucose metabolism and memory functions in adults with type 2 diabetes mellitus. *Romanian Journal of Experimental Applied Psychology*, 7(1), 146–149.
- Kodl, C. T., & Seaquist, E. R. (2008). Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4), 494–511. doi:10.1210/er.2007-0034
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. & Tranel, D. (2012) *Neuropsychological assessment* (5. painos). New York: Oxford University Press.
- Manschot, S. M., Brands, A. M., van der Grond, J., Kessels, R. P., Algra, A., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2006). Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(4), 1106–1113.
- Mansur, R. B., Lee, Y., Zhou, A. J., Carmona, N. E., Cha, D. S., Rosenblat, J. D., ... McIntyre, R. S. (2018). Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Annals of Clinical Psychiatry*, 30(1), 38–50.

- Mehrabian, S., Raycheva, M., Gateva, A., Todorova, G., Angelova, P., Traykova, M., ... Traykov, L. (2012). Cognitive dysfunction profile and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Journal of the Neurological Sciences*, 322, 152–156. doi:10.1016/j.jns.2012.07.046
- Monette, M. C., Baird, A., & Jackson, D. L. (2014). A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 38, 401–408. doi:10.1016/j.jcjd.2014.01.014
- Nazaribadie, M., Amini, M., Ahmadpanah, M., Asgari, K., Jamlipaghale, S., & Nazaribadie, S. (2014). Executive functions and information processing in patients with type 2 diabetes in comparison to pre-diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 13(1), 27–33. doi:10.1186/2251-6581-13-27
- Nazaribadie, M., Asgari, K., Amini, M., Ahmadpanah, M., Nazaribadie, M., & Jamlipaghale, S. (2013). Cognitive processes and functions in patients with type 2 diabetes in comparison to pre-diabetic patients. *Journal of Research in Health Sciences*, 13(2), 208–213.
- Nooyens, A. C., Baan, C. A., Spijkerman, A. M., & Verschuren, W.M. (2010). Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: The Doetinchem cohort study. *Diabetes Care*, 33(9), 1964–1969. doi:10.2337/dc09-2038
- Näätänen, P., Aro, A., Matthiesen, S. B., & Salmela-Aro, K. (2003). *Bergen Burnout Indicator 15*. Helsinki: Edita Publishing Oy.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Palta, P., Schneider, A. L., Biessels, G. J., Touradji, P., & Hill-Briggs, F. (2014). Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: A meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(3), 278–291. doi:10.1017/S1355617713001483
- Pelimanni, E., & Jehkonen, M. (2019). Type 2 diabetes and cognitive functions in middle age: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25, 215–229. doi:10.1017/S1355617718001042
- Rawlings, A. M., Sharret, A. R., Schneider, A. L., Coresh, J., Albert, M., Couper, D., ... Selvin, E. (2014). Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 161, 785–793. doi:10.7326/M14-0737
- Rejmer, Y. D., van den Berg, E., Ruis, C., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2010). Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 26, 507–519. doi:10.1002/dmrr.1112
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Pariisi: Presses Universitaires de France.

- Ruis, C., Biessels, G. J., Gorter, K. J., van den Donk, M., Kappelle, L. J., & Rutten, G. E. (2009). Cognition in early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1261–1265. doi:10.2337/dc08-2143
- Ryan, C. M., Freed, M. I., Rood, J. A., Cobitz, A. R., Waterhouse, B. R., & Strachan, M. W. (2006). Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(2), 345–351. doi:10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1626
- Ryan, C. M., & Geckle, M. O. (2000a). Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 1486–1493. doi:10.2337/diacare.23.10.1486
- Ryan, C. M., & Geckle, M. O. (2000b). Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 16, 308–315. doi:10.1002/1520-7560(2000)9999:9999<::AID-DMRR141>3.0.CO;2-X
- Sadanand, S., Balachandar, R., & Bharath, S. (2016). Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32, 132–142. doi:10.1002/dmrr.2664
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. *Addiction*, 88(6), 791–804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory and verbal learning test. A handbook*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Tomlin, A., & Sinclair, A. (2016). The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychology Research and Behavior Management*, 9, 7–20.
- Tuligenga, R. H., Dugravot, A., Tabák, A. G., Elbaz, A., Brunner, E. J., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2014). Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: A post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(3), 228–235. doi:10.1016/S2213-8587(13)70192-X
- van den Berg, A., Rejmer, Y. D., de Bresser, J., Kessels, R. P. C., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2010). A 4-year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53(1), 58–65. doi:10.1007/s00125-009-1571-9
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV Käsikirja*. Helsinki: Psykologien Kustannus Oy.
- West, R. K., Ravona-Springer, R., Scmeidler, J., Leroith, D., Koifman, K., Guerrero-Berroa, E., ... Schnaider-Beeri, M. (2014). The association of duration of type 2 diabetes with cognitive performance is modulated by long-term glycemic control. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(10), 1055–1059. doi:10.1016/j.jagp.2014.01.010

- World Health Organization (2006). *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation*. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Haettu osoitteesta <http://www.who.int>
- World Health Organization (2016). *Global report on diabetes*. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Haettu osoitteesta <http://www.who.int>
- Yau, P. L., Javier, D. C., Tsui, W. H., Sweat, V., Bruehl, H., Borod, J. C., & Convit, A. (2009). Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174, 223–230. doi:10.1016/j.pscychresns.2009.04.016
- Zhang, Y.-W., Zhang, J.-Q., Liu, C., Wei, P., Zang, X., Yuan, X.-T., ... Wang, J. (2015). Memory dysfunction in type 2 diabetes mellitus correlates with reduced hippocampal CA1 and subiculum volumes. *Chinese Medical Journal*, 128(4), 465–471. doi:10.4103/0366-6999.151082